

## JP6293632

Publication Title:

TEMPERATURE RESPONSE TYPE MEDICINAL COMPOSITION

Abstract:

**PURPOSE:**To obtain a temperature response type medicinal composition capable of responding a given change in temperature and controlling release of a medicine.

**CONSTITUTION:**This temperature response type medicine composition comprises an aqueous solution of one or more kinds of temperature response type polymers selected from a group consisting of a polymer and a copolymer of one or more kinds of N-substituted (meth)acrylamide derivatives and another vinyl-based monomer as an arbitrary component, hydroxypropyl cellulose, partially acetated substance of polyvinyl alcohol, etc., and a medicine.

-----  
Data supplied from the esp@cenet database - <http://ep.espacenet.com>

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-293632

(43) 公開日 平成6年(1994)10月21日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K	9/00	F	7329-4C	
	9/08	Z	7329-4C	
	47/30	Z	7433-4C	

審査請求 未請求 請求項の数 3 F D (全 9 頁)

(21) 出願番号 特願平5-103758

(22) 出願日 平成5年(1993)4月7日

(71) 出願人 000004086

日本化薬株式会社

東京都千代田区富士見1丁目11番2号

(72) 発明者 池田 浩一

群馬県高崎市岩鼻町239

(72) 発明者 田村 和美

群馬県高崎市江木町28

(72) 発明者 岡野 光夫

千葉県市川市国府台6-12-12

(54) 【発明の名称】 温度応答型薬剤組成物

(57) 【要約】

【目的】 所定の温度変化に应答して薬剤の放出制御を行うことのできる温度応答型薬剤組成物を提供する。

【構成】 N置換 (メタ) アクリルアミド誘導体の一種以上と任意成分として他のビニル系単量体との重合体または共重合体、ポリオキシエチレン誘導体、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール部分酢化物等からなる群よりえらばれる一種以上の温度応答型高分子の水溶液と薬剤から構成される温度応答型薬剤組成物。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】相転移温度が4～90℃の範囲にある温度応答型高分子の水性溶液と薬剤から構成されることを特徴とする温度応答型薬剤組成物。

【請求項2】温度応答型高分子がN置換（メタ）アクリルアミド誘導体の一種以上の又はこれとビニル系単量体との重合体または共重合体、ポリオキシエチレン誘導体、ヒドロキシプロピルセルロース、及びポリビニルアルコール部分酢化物からなる群より選ばれる一種以上であることを特徴とする請求項1記載の温度応答型薬剤組成物。

【請求項3】温度応答型高分子の水性溶液と薬剤からなり、相転移温度以上の温度では、薬剤は該高分子に吸着し外部環境への放出が抑制され、相転移温度以下の温度では、薬剤は該高分子から脱着し外部環境へ放出されることを特徴とする放出制御用温度応答型薬剤組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、温度変化により薬剤の必要量を、必要な場所に必要の時だけ送達させることの可能な、温度応答型薬剤組成物に関する。

## 【0002】

【従来の技術とその問題点】従来、人間を含む動物への薬物の投与、植物や害虫への農薬の投与、化学反応などにおける触媒の供給、悪臭環境への芳香剤等の放出等において、分解速度の速い薬剤、安定性の悪い薬剤、薬効発現期間の短い薬剤等の投与量の制御は難しいという問題があった。

【0003】これに対して近年、必要な量を、必要な場所に、必要な時だけ作用させる薬剤、いわゆるドラッグデリバリーシステム（DDS）の基礎的、実用的研究が盛んに行われるようになり、実用化されているものとしては、乗り物酔い止め用のスコポラミン、狭心症治療用のニトログリセリンをはじめとする亜硝酸エステル系薬物、禁煙補助用ニコチン等の経皮吸収型製剤、ダイアジノンをはじめとする農薬のマイクロカプセル型製剤等があげられる。

【0004】しかし、これらは単に薬剤の徐放化を図ったものがほとんどであり、DDSの概念すべてを全うしていない。

【0005】最近、刺激応答性高分子を利用して、刺激が製剤に加えられた時のみ必要な場所へ必要な量の薬物を放出する理想的なDDSの実現を目指した研究が行われ始めている。とりわけ、N-アルキル置換（メタ）アクリルアミド系高分子に代表される温度応答型DDSが注目されている。

【0006】従来の温度応答型高分子による放出制御方法は、膜、ミクロスフィア、マイクロカプセル、ホローファイバー等に成形した水に不溶性の高分子を用いて、相転移温度を境として温度を変化させることにより薬剤

の放出を膜制御している。

【0007】すなわち、相転移温度以下の温度では水に不溶性の温度応答型高分子は水和して膨潤し、薬剤は該高分子中に存在する水を通じて拡散が容易になり外部環境へ放出される。相転移温度以上の温度では水に不溶性の温度応答型高分子に水和していた水が脱水して脱膨潤し、薬剤は水が欠乏した該高分子中での拡散が抑制され外部環境への放出が停止する。このような性質を利用して薬剤の放出を膜制御している。

## 【0008】

【発明が解決しようとする課題】しかし、このような膜制御による方法では、製剤の構造が複雑になり、適用範囲が限られてしまうとかあるいは工業的に不利である等の実用上の問題がある。

## 【0009】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討を重ねた結果、温度応答型高分子の水性溶液に薬剤を分散あるいは溶解させた組成物は、外部温度変化に反応して可逆的に該高分子へ薬剤が吸・脱着することにより薬剤の放出制御が可能となる工業的及び実用的に有利な薬剤組成物であることを見出し本発明を完成した。

## 【0010】即ち、本発明は、

1、相転移温度が4～90℃の範囲にある温度応答型高分子の水性溶液と薬剤から構成されることを特徴とする温度応答型薬剤組成物、

【0011】2、温度応答型高分子がN置換（メタ）アクリルアミド誘導体の一種以上の又はこれとビニル系単量体との重合体または共重合体、ポリオキシエチレン誘導体、ヒドロキシプロピルセルロース及びポリビニルアルコール部分酢化物からなる群より選ばれる一種以上であることを特徴とする上記1項記載の温度応答型薬剤組成物、

【0012】3、温度応答型高分子の水性溶液と薬剤からなり、相転移温度以上の温度では、薬剤は該高分子に吸着し外部環境への放出が抑制され、相転移温度以下の温度では、薬剤は該高分子から脱着し外部環境へ放出されることを特徴とする放出制御用温度応答型薬剤組成物、に関する。

【0013】本発明における「温度応答型高分子」とは、相転移温度を持つ高分子を指し、更に詳しくは、相転移温度以下の低温では高分子と水分子が水素結合（水和）し親水性となり、相転移温度以上の高温では水分子が解離（脱水和）し疎水性となり高分子間で相互作用し凝集する現象が可逆的に起こる高分子を指す。

【0014】本発明における温度応答型高分子の代表的な例としては、具体的には、ヒドロキシプロピルセルロース、けん化度70～90モル%のポリビニルアルコール部分酢化物、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテル等

のポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル誘導体、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ポリオキシエチレンオレイルエーテル、ポリオキシエチレントリデシルエーテル等のポリオキシエチレンアルキルエーテル誘導体、ポリオキシエチレンラウリルアミン等のポリオキシエチレンアルキルアミン誘導体、ポリオキシエチレンソルビタンラウレート等のポリオキシエチレンソルビタンエステル誘導体、ポリオキシエチレンフェニルエーテル、ポリオキシエチレンスチレン化フェノール、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、（ポリオキシエチレンーポリオキシプロピレン）ブロックコポリマー誘導体、等のポリオキシエチレン誘導体、

【0015】N-n-プロピルアクリルアミド、N-イソプロピルアクリルアミド、N-エチルアクリルアミド、N、N-ジメチルアクリルアミド、N-アクリロイルピロリジン、N-アクリロイルピベリジン、N-アクリロイルモルホリン、N-n-プロピルメタクリルアミド、N-イソプロピルメタクリルアミド、N-エチルメタクリルアミド、N、N-ジメチルメタクリルアミド、N-メタクリロイルピロリジン、N-メタクリロイルピベリジン、N-メタクリロイルモルホリン等の、その重合体が温度応答型高分子となるN置換（メタ）アクリルアミド誘導体の重合体を挙げることができる。

【0016】また、上記N置換（メタ）アクリルアミド誘導体は、その二種以上を共重合しても使用することもできる。更に、一種以上の上記N置換（メタ）アクリルアミド誘導体とこれと共重合可能なその他のビニル系単量体との共重合体も使用することができる。共重合可能なビニル系単量体としては、親水性単量体及び疎水性単量体等が挙げられ、それらの一種以上の単量体を使用することができる。

【0017】上記N置換（メタ）アクリルアミド誘導体と共重合可能なビニル系単量体の具体例としては、親水性単量体では、アクリルアミド、メタクリルアミド、N-メチルアクリルアミド、ジアセトンアクリルアミド、ヒドロキシエチルメタクリレート、ヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシプロピルアクリレート、ヒドロキシプロピルメタクリレート、N-ビニル-2-ピロリドン、アクリル酸、メタクリル酸、ビニルスルホン酸、アリルスルホン酸、メタクリルスルホン酸、スチレンスルホン酸、2-アクリルアミド-2-フェニルプロパンスルホン酸、2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸等の酸及びそれらの塩、

【0018】N、N-ジメチルアミノエチルメタクリレート、N、N-ジメチルアミノエチルアクリレート、N、N-ジメチルアミノプロピルメタクリルアミド、N、N-ジメチルアミノプロピルアクリルアミド等のアミン及びそれらの塩等、各種ポリオキシエチレンアクリレート、各種ポリオキシエチレンメタクリレート、各種ポリオキシメチルエチレンアクリレート、各種ポリオキ

シメチルエチレンメタクリレート等を挙げることができる。

【0019】又、疎水性単量体としては、例えば、N-n-ブチルアクリルアミド、N-t-ブチルアクリルアミド、N-n-ヘキシルアクリルアミド、N-n-オクチルアクリルアミド、N-t-オクチルアクリルアミド、N-n-ドデシルアクリルアミド、N-n-ブチルメタクリルアミド、N-t-ブチルメタクリルアミド、N-n-ヘキシルメタクリルアミド、N-n-オクチルメタクリルアミド、N-t-オクチルメタクリルアミド、N-n-ドデシルメタクリルアミド等のN-アルキル（メタ）アクリルアミド誘導体、

【0020】N、N-ジグリシジルアクリルアミド、N-（4-グリシドキシブチル）アクリルアミド、N-（5-グリシドキシペンチル）アクリルアミド、N-（6-グリシドキシヘキシル）アクリルアミド、N、N-ジグリシジルメタクリルアミド、N-（4-グリシドキシブチル）メタクリルアミド、N-（5-グリシドキシペンチル）メタクリルアミド、N-（6-グリシドキシヘキシル）メタクリルアミド等のN-（ $\omega$ -グリシドキシアルキル）（メタ）アクリルアミド誘導体、

【0021】エチルアクリレート、メチルメタクリレート、ブチルメタクリレート、ブチルアクリレート、ラウリルアクリレート、2-エチルヘキシルメタクリレート、グリシジルメタクリレート等の（メタ）アクリレート誘導体、アクリロニトリル、メタクリロニトリル、酢酸ビニル、塩化ビニル、エチレン、プロピレン、ブテン等のオレフィン類、

【0022】スチレン、 $\alpha$ -メチルスチレン、ブタジエン、イソプレン等、ジメチルビニルメトキシシラン、ジメチルビニルエトキシシラン、メチルビニルジメトキシシラン、メチルビニルジエトキシシラン、ビニルトリエトキシシラン、ビニルトリメトキシシラン、ビニルトリス（トリメチルシロキシ）シラン、3-メタクリロキシプロピルトリメトキシシラン、3-メタクリロキシプロピルメチルジメトキシシラン、3-メタクリロキシプロピルトリス（トリメトキシ）シラン、1-（3-メタクリロキシプロピル）-1，1，3，3-ペンタメチルジシロキサン、N、N-ビス（3-（トリメトキシシリル）プロピル）メタクリルアミド等のシラン誘導体等を挙げることができる。

【0023】なお、疎水性の単量体を用いる場合、N置換（メタ）アクリルアミド誘導体と共重合した後、必要により、共重合体中の疎水性単量体由来構造部分を加水分解して、共重合体に親水性を付与することもできる。

【0024】前記の、その重合体が温度応答型高分子となるN置換（メタ）アクリルアミド誘導体は、重合させる全単量体中30モル%以上用いるのが好ましく、特に好ましくは50モル%以上用いるのがよい。

【0025】その際、重合を開始させる方法としては、

放射線、加熱等の公知の方法を採用できるが、通常、重合開始剤を使用した方が良好な結果が得られる。重合開始剤としては、ラジカル重合を開始する能力を有するものであれば制限はなく、例えば、無機過酸化物、有機過酸化物、それらの過酸化物と還元剤との組合せ及びアゾ化合物などが挙げられる。

【0026】具体的には、過酸化水素、過硫酸カリウム、過硫酸アンモニウム、ベンゾイルパーオキシド、*t*-ブチルパーオキシド、*t*-ブチルパーオキシ-2-エチルヘキサノエート、過安息香酸ブチル等の過酸化物が10あり、それらと組み合わせる還元剤としては亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、鉄、コバルト、銅等の塩、アスコルビン酸等の有機酸、アニリンなどの有機アミン等を挙げることができる。

【0027】アゾ化合物としては、アゾビスイソブチロニトリル、2, 2'-アゾビス-2-アミジノプロパン塩酸塩、2, 2'-アゾビス-2, 4-ジメチルバレロニトリル等を挙げることができる。

【0028】これらの重合開始剤の添加量は通常のラジカル重合で採用される範囲で充分であり、例えば、単量体に対して0.01~5重量%、好ましくは0.05~2重量%の範囲である。重合温度及び重合時間は、使用する開始剤の種類によって異なるが、それぞれ通常4~90℃、好ましくは40~80℃であり、通常1~72時間、好ましくは12~48時間である。

【0029】このようにして得られる温度応答型高分子は、再沈法、限外濾過法、ゲル濾過法等の公知の方法で未反応物を除去した後、乾燥させて精製物を得ることができる。本発明に使用できる温度応答型高分子を得る方法30としては、最終的に該高分子が得られればよく、上記の方法に特に限定されない。具体的には、単量体を溶媒で希釈せずそのまま重合させる方法、単量体を溶剤で希釈し重合させる方法等が挙げられる。

【0030】また、本発明の温度応答型高分子の構造は、ホモポリマーあるいはランダムコポリマーで充分使用可能であるが、必要により、ブロックコポリマー、グラフト(コ)ポリマー、スターバースト(コ)ポリマー等の構造にして使用することもできる。

【0031】本発明の温度応答型高分子の相転移温度は、ポリオキシエチレン誘導体の種類またはオキシエチレンの重合度、ヒドロキシプロピルセルロースの分子量、ポリビニルアルコール部分酢化物のけん化度または分子量、N置換(メタ)アクリルアミド誘導体の種類、共重合させる単量体の種類または組成比によって自由に40変えることができる。

【0032】具体的には、ポリオキシエチレン誘導体の場合は、例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテルのアルキル基の炭素数が多いほど、あるいはオキシエチレンの重合度が小さいほど相転移温度は低くなる。ヒドロキシプロピルセルロースの場合は、分子量が大きくな50

るほど相転移温度は低くなる傾向があり、ポリビニルアルコール部分酢化物の場合は、けん化度が小さくなるほど、あるいは分子量が大きくなるほど相転移温度は低くなる傾向がある。

【0033】N置換(メタ)アクリルアミド誘導体の(共)重合体の場合は、該誘導体の置換基の疎水性を高くするほど、あるいは疎水性の単量体を共重合する、あるいは疎水性の単量体の組成比を高くするほど相転移温度は低くなる傾向がある。また、置換基の疎水性を低くするほど、あるいは親水性の単量体を共重合する、あるいは親水性の単量体の組成比を高くするほど相転移温度は高くなる傾向がある。

【0034】なお、本発明で用いられる温度応答型高分子の相転移温度は、放出制御する時の境の温度に設定すればよく、この温度は、用いる薬剤または適用する環境によって概ね決定されるが、本発明の温度応答型高分子は、4℃~90℃の範囲で相転移温度を設計することが可能であるため、広範囲の応用が可能である。

【0035】本発明において、「温度応答型薬剤組成物」とは、温度応答型高分子の水性溶液に薬剤を分散または溶解させた組成物をさす。薬剤は、温度応答型高分子が相転移温度以上の疎水性時に吸着できる最大吸着量以下の濃度で溶解または分散させて用いることができる。薬剤組成物の形態は、従来のどんな形態でもよく、例えば、医薬ではカプセル、軟膏、ローション、注射剤等、農業においては、マイクロカプセルや散布剤等として使用することができる。

【0036】ここで、「水性溶液」における媒体は、水だけである必要はなく、温度応答型高分子を溶解し、該高分子が親水性-疎水性変化の挙動をすることができる水含有媒体であればいずれでもよく、例えば、水以外の成分として10%以下の各種界面活性剤及び/または50%以下の有機溶媒等を含む水含有媒体や各種電解質水溶液等が挙げられる。温度応答型高分子の水性溶液中の濃度は高分子の種類等により異なるが、通常0.01~50重量%の範囲で選ばれ、好ましくは0.1~20重量%の範囲で選ばれる。

【0037】本発明の温度応答型薬剤組成物から放出制御される薬剤としては、水性溶液に可溶であれば特に制限はなく、例えば医薬では、インドメタシン、ケトプロフェン、サリチル酸等の消炎鎮痛剤、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、ペニシリン等の抗生物質、塩化ベンザコルコニウム、クロトリマゾール、ピロールニトリン等の抗菌剤、リドカイン、ベントバルビタール等の麻酔薬、アミノアセトフェノン、エテンザミド、アスピリン等の感冒薬、

【0038】塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸プロメタジン、フマル酸クレマスチン等の抗ヒスタミン剤、ニトログリセリン、硝酸イソソルビド、ニトロマンニトール等の抗狭心症剤、クロニジン、ヒドララジン、メチルドバ

等の抗高血圧薬、テストステロン、エストラジオール、等のホルモン剤、チアミン、リボフラビン、ピリドキシン、アスコルビン酸等のビタミン剤、プレオマイシン、シスプラチン、ベスタチン、エトポシド等の抗癌剤等を挙げることができる。

【0039】又、農業では、ペンタクロルフェノールナトリウム、ジシクロヘキシルビスジチオカーバメート、O、O-ジイソプロピル-S-ベンジルチオホスフェート、5-メチル-1, 2, 4-トリアゾロ (3, 4-b) ベンゾチアゾール等の殺菌剤、硫酸ニコチン、ジメチル (3-メチル-4-ニトロフェニル) チオホスフェート、(2-イソプロピル-4-メチルピリミジル-6)-ジエチルチオホスフェート等の殺虫剤、

【0040】2, 4-ジクロルフェノキシ酢酸ナトリウム塩、2, 4-ジニトロオルソ-sec-ブチルフェノールイソプロパノールアミン、3-(5-tert-ブチル-3-イソオキザリル)-1, 1-ジメチル尿素等の除草剤、インドール酪酸、ニコチン酸アミド、マレイン酸ヒドラジドカリウム塩等の植物生育調整剤、2-(4-チアゾリル) ベンゾイミダゾール等の防腐剤等を挙げることができる。

【0041】化学反応などにおける触媒の例としては、ナトリウムボロハイドライド、リチウムボロハイドライド、アスコルビン酸、メチルアミン等の還元剤、過酸化水素、N-プロモスクシミド、メタ過ヨウ素酸ナトリウム等の酸化剤、2-メチルイミダゾール、2, 4, 6-トリス (ジエチルアミノメチル) フェノール等のエポキシ硬化促進剤、

【0042】アンモニウムパーオキサイド、2, 2'-アゾビス (2-メチルプロピオンアミジン) ジハドロクロライド、2, 2'-アゾビス (2-(2-イミダゾリン-2-イル) プロパン) ジハドロクロライド等の重合開始剤、アルファ-アミラーゼ、パパイン、キモパパイン、リパーゼ、セルラーゼ、ペクチナーゼ、グルコースオキシターゼ、カタラーゼ、ラクターゼ、リゾチーム、ペプシン、L-アスパラギナーゼ、プロテアーゼ等の酵素等を挙げることができる。

【0043】更に、悪臭環境への芳香剤の例としては、ムスコン、シベトン、ケイ皮酸、安息香酸、カストルアミン、リトロール、リナロール、カンフェン、サンタロール、d-リモネン、シトラール、l-メントール、シンナミックアルヒド、バニリン、ヘリオトロピン、リリアル等を挙げることができる。

【0044】本発明の温度応答型薬剤組成物に分散または溶解させる薬剤の量は、特に限定されないが、用いる薬剤、用いる温度応答型高分子、適用する環境によって概ね決ってくる。具体的には、該高分子1gに対して0.1μg~最大吸着量の範囲が好ましい。

【0045】ここで、温度応答型高分子への薬剤の最大吸着量は次の通りにして求めた値をさす。所定濃度の温

度応答型高分子の水性溶液中に、相転移温度以下の低温にて特定量の薬剤を加えた後、相転移温度以上の高温にし、疎水性になり沈澱した温度応答型高分子を限外濾過する。濾液中の薬剤量を測定し、最初に加えた薬剤量から濾液中の薬剤量を引いた値を最大吸着量とする。

【0046】例えば、37℃に相転移温度を持つ (ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン) ブロックコポリマー (サンモールI-906 (株) 日華化学社製 相転移温度37℃) に対するニトログリセリンの最大吸着量は、39℃においてサンモール1gあたり7.524mgであった。

【0047】本発明において、「放出制御用温度応答型薬剤組成物」とは、温度応答型高分子が外部環境温度に応じ、相転移温度を境として可逆的に親水性と疎水性の変化をする際、薬剤が該高分子に可逆的に吸・脱着し、その結果、薬剤の放出制御を可能とする組成物である。

【0048】すなわち、相転移温度以上の温度では、疎水性となった該高分子に薬剤が分配または吸着し、外部環境へ薬剤の放出は抑制される。相転移温度以下の温度では、親水性になった該高分子から薬剤は脱着し外部環境へ薬剤は放出される。これらの挙動を可逆的に行うことができる。よって、放出制御用温度応答型薬剤組成物として前記の温度応答型薬剤組成物がそのまま利用できる。

【0049】本発明の組成物から薬剤を効率よく放出制御させるには、温度応答型高分子の種類、濃度及び薬剤の種類、濃度を、放出制御させる環境に応じて選定することにより達成することができる。

【0050】例えば、本発明の組成物をウサギに対するニトログリセリンの経皮吸収製剤として適用する場合、放出制御する環境 (ウサギの体表温度：平均38.5℃) によって該高分子の相転移温度は概ね決定され、具体的には、加熱によって放出を制御する場合には相転移温度が38.5℃以上の該高分子、冷却によって制御する場合には相転移温度が38.5℃以下である該高分子を設計すればよい。

【0051】更に、上記のように選定された該高分子の最適な濃度は、用いる薬剤の種類及び濃度を特定することにより、以下の方法に従って決定することができる。具体的には、放出制御させたい環境中で、該高分子の相転移温度 (吸・脱着させる温度) 以下の温度と該高分子の相転移温度 (吸・脱着させる温度) 以上の温度における薬剤の分配係数を求めることにより決定することができる。

【0052】すなわち、相転移温度以下及び以上の温度において、一定濃度の薬剤の水性溶液中に種々の濃度の該高分子を加え、それぞれの分配係数を測定し、相転移温度以下での分配係数が相転移温度以上での分配係数より大きくなる (換言すれば、相転移温度以上で薬剤が吸着し、相転移温度以下で薬剤が脱着する) 該高分子濃度

を捜し出すことにより、最適な該高分子濃度が決定できる。

【0053】例えば、本発明の組成物をウサギに対するニトログリセリンの経皮吸収製剤として適用する場合、温度応答型高分子としてサンモールI-906を用いる場合の濃度は、ウサギの皮膚に対するニトログリセリンの、相転移温度を境とした温度における分配係数を測定することにより求めることができる。

【0054】具体的には、0.1%サンモールI-906水溶液中での32℃と39℃のウサギの皮膚に対するニトログリセリンの分配係数は256.5と665（実施例1）、0.5%サンモールI-906水溶液中でのそれぞれの分配係数は485と227（実施例2）、1%サンモールI-906水溶液中でのそれぞれの分配係数は161.9と46（実施例3）であった。すなわち、実施例1では、ニトログリセリンの放出制御を行うことは困難であり、実施例2及び3では、ニトログリセリンの放出制御は可能である。

【0055】ここで、分配係数は以下の式により算出した。

$$\text{分配係数} = \frac{(C_{\text{pre}} - C_{\text{post}}) V / V_s}{C_{\text{post}}}$$

$C_{\text{pre}}$  : 1%サンモール水溶液中のニトログリセリン初期濃度

$C_{\text{post}}$  : 24時間後の1%サンモール水溶液中のニトログリセリン濃度

$V$  : 1%サンモール・ニトログリセリン水溶液の体積

$V_s$  : ウサギ皮膚片の体積

【0056】上記のようにサンモールI-906の濃度を変化させて分配係数を測定することにより、最適なサンモールI-906濃度を決定することができる。ウサ\*

\*ギに対するニトログリセリンの経皮吸収製剤として適用する場合は、0.5%以上のサンモール濃度が適していることがわかる。本発明の組成物は、そのままの状態で使用でき、又、常法により、薬剤透過性の膜を介して薬剤が放出できるような剤型（例えばカプセル）で又は薬剤透過性の膜あるいはベレット等の担体に含浸させて使用することができる。本発明の組成物は、環境の温度変化にตอบสนองして薬剤を必要な場所に、必要な量、必要な時のみ供給することができる。

10 【0057】

【実施例】次に実施例により本発明の内容を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0058】実施例1

ニトログリセリンを所定量溶解させた0.1%サンモールI-906（（株）日華化学社製）水溶液中にウサギの皮膚片を浸し、32℃及び39℃の温度に24時間保った後のニトログリセリンのウサギの皮膚への分配係数を測定した結果を表1に示す。

20 【0059】実施例2～5

サンモール濃度を表1に示したように変えた以外は、実施例1と同様の方法で分配係数を測定した結果を表1にまとめて示す。

【0060】比較例1

ニトログリセリンを所定量溶解させた水溶液中にウサギの皮膚片を浸し、32℃及び39℃の温度に24時間保った後のニトログリセリンのウサギの皮膚への分配係数を測定した結果を表1に示す。

【0061】

30 【表1】

表1

	サンモール濃度	32℃分配係数	39℃分配係数
実施例1	0.1%	256.5	665
実施例2	0.5%	485	227
実施例3	1%	161.9	46
実施例4	5%	75	26
実施例5	10%	64	12
比較例1	0%	178.2	712

【0062】実施例6

N-イソプロピルアクリルアミド10gを水100ml

に溶解した単量体溶液を、攪拌装置、温度計、冷却器、窒素導入管を取り付けた300ml四つ口丸底セパラフ

ル型フラスコに仕込み窒素置換した後、重合開始剤として過硫酸アンモニウムをモノマーに対して1%加え、60℃にて4時間重合した。この混合溶液から、水を減圧留去し、トルエン10mlに溶解し、500mlの石油エーテル中で再沈させて精製した。

【0063】得られたポリN-イソプロピルアクリルアミドを1重量%水溶液に調整した後、温度コントローラ付分光光度計(U-3210、(株)日立製作所社製)にて700nmでの温度変化に対する透過率を測定した。白濁した温度を相転移温度とし、結果を表2に示す。

【0064】実施例7

N-イソプロピルアクリルアミド10gと2-ヒドロキ\*

\*シエチルメタクリレート0.526gを水100mlに溶解した単量体溶液を、実施例6と同様の方法により共重合、精製し、N-イソプロピルアクリルアミド95重量%、2-ヒドロキシエチルメタクリレート5重量%の共重合体を得た。実施例6と同様の方法で相転移温度を測定した結果を表2に示す。

【0065】実施例8~12

表2に示す単量体を表2に示す割合で用いた以外は実施例7と同様の方法にて共重合し、相転移温度を測定した。その結果を表2にまとめて示す。

【0066】

【表2】

表2

実施例	N-IPAAm (重量%)	共重合体(重量%)	相転移温度(℃)
6	(100)	(0)	31
7	(95)	HEMA (5)	31
8		AA (5)	31.8
9		VP (5)	32.5
10		DMAA (5)	34.5
11		AAm (5)	39
12	(99)	AAm (1)	36.5

略号の説明

N-IPAAm : N-イソプロピルアクリルアミド VP : N-ヒドロキシ

HEMA : 2-ヒドロキシエチルメタクリレート DMAA : N,N-ジメチルアクリルアミド

AA : アクリル酸 AAm : アクリルアミド

【0067】実施例13~16

実施例12の共重合体の水溶液の濃度を表3のように変えて、実施例1と同様の方法にてウサギ皮膚へのニトログリセリンの分配係数を測定した結果を表3にまとめて示す。

【0068】

【表3】



表3

実施例	IPAAm- AAmの濃度 (99WT%) (1WT%) (%)	32℃分配係数	39℃分配係数
実施例13	2.38	2.19	2.35
実施例14	0.595	9.69	10.26
実施例15	0.119	12.83	12.98
実施例16	0.0238	13.09	10.32

## 【0069】実施例17

ジャケット付きガラス製2チャンパーセルに透析膜(SPECTRUM MEDICAL IND-USTRIES, INC社製 CUTOFF分子量:1000)を挟み、一方のセルに1%サンモールI-906水溶液に最大吸着量のニトログリセリンを加えたものを入れ、もう一方のセルにPH7.4の0.2Mリン酸緩衝液を入れ、温度を4.5時間毎に32℃と39℃に段階的に変え、リン酸緩衝液を入れたセルから経時的にサンプリングしてニトログリセリンの累積透過量をHPLC

\*Cによって測定し、透過係数を求めた結果を表4に示す。

## 【0070】実施例18~19

サンモールI-906の濃度を表4に示したように変えた以外は、実施例17と同様の方法で透過係数を求めた結果を表4にまとめて示す。

## 【0071】

【表4】

表4

実施例	サンモール濃度	32℃透過係数(A) (cm/sec)	39℃透過係数(B) (cm/sec)	A/B
17	1%	$3.16 \times 10^{-8}$	$2.63 \times 10^{-8}$	1.2
18	2.5%	$1.08 \times 10^{-8}$	$4.43 \times 10^{-7}$	2.4
19	5%	$2.36 \times 10^{-7}$	$4.07 \times 10^{-8}$	5.8

## 【0072】実施例20

ジャケット付きガラス製2チャンパーセルにウサギの皮膚を挟み、一方のセルに0.5%サンモールI-906水溶液に最大吸着量のニトログリセリンを加えたものを入れ、その他は実施例17と同様の方法にて透過実験をおこなった結果を表5に示す。

## 【0073】実施例21~22

サンモールの濃度を表5に示したように変えた以外は実施例20と同様の方法にて透過実験をおこなった結果を表5にまとめて示す。

## 【0074】

【表5】

表5

実施例	サンモール濃度	32℃透過係数(A) (cm/sec)	39℃透過係数(B) (cm/sec)	A/B
20	0.5%	$8.43 \times 10^{-8}$	$7.03 \times 10^{-6}$	1.2
21	1%	$4.40 \times 10^{-8}$	$1.05 \times 10^{-6}$	4.2
22	2%	$1.10 \times 10^{-8}$	$1.47 \times 10^{-7}$	7.5

## 【0075】実施例23

ジャケット付きガラス製2チャンパーセルにウサギの皮膚を挟み、一方のセルに実施例9のN-イソプロピルアクリルアミド95重量%, N-ビニルピロリドン5重量%から得られた温度応答型高分子の1%水溶液に最大吸着量のニトログリセリンを加えたものを入れ、実施例17と同様の方法にて透過係数を求めた結果を表6に示\*

\*す。

## 【0076】実施例24

温度応答型高分子を表6に示したように変えた以外は、実施例23と同様の方法で透過係数を求めた結果を表6にまとめて示す。

## 【0077】

【表6】

表6

実施例	温度応答型高分子	32℃ 透過係数(A)	39℃ 透過係数(B)	A/B
実施例23	IPAAm-VP (95WT%) (5WT%)	$1.6 \times 10^{-8}$ (cm/sec)	$8.2 \times 10^{-7}$ (cm/sec)	2.0
実施例24	IPAAm-AAm (99WT%) (1WT%)	$1.45 \times 10^{-8}$ (cm/sec)	$6.25 \times 10^{-7}$ (cm/sec)	2.3

## 【0078】

【発明の効果】本発明の組成物は、環境の温度変化に反応して、薬剤が必要な場所に、必要な量、必要な時のみ供給する可逆的な放出制御を達成することができ、薬剤

30 の投与期間の自動化、外部刺激に反応するインテリジェント化を可能としたディスペンサーを提供することができる。